

J. Clin. Chem. Clin. Biochem.  
Vol. 17, 1979, pp. 115–121

## Eine einfache gaschromatographische Methode zur Bestimmung von Schlafmitteln im Serum

Von W. R. Külpmann<sup>1)</sup>

*Institut für Klinische Chemie (geschäftsf. Direktor Prof. Dr. Dr. J. Büttner) Medizinische Hochschule Hannover*

(Eingegangen am 24. Juli/4. Oktober 1978)

**Zusammenfassung:** Es wird gezeigt, daß sich in dem nach Külpmann ((1979), diese Z. 17, 89–96) hergestellten Serumextrakt nicht nur Barbiturate, sondern auch andere Schlafmittel gaschromatographisch bestimmen lassen: Carbromal, 2,2-Diethylallylacetamid, Ethinamat, Glutethimid, Methypylon und Pyrithyldion. Methaqualon wird qualitativ nachgewiesen. Der Variationskoeffizient für die Präzision in der Serie schwankt – je nach Substanz – zwischen 2,1 und 8,5%, die Wiederfindung zwischen 76 und 92%; die Nachweisgrenze beträgt 1,6 bis 4,6  $\mu\text{mol/l}$ . Die Spezifität wird überprüft durch Vergleich:

1. der Analysen von Serumproben von Vergiftungen vor und nach zusätzlicher dünnenschichtchromatographischer Reinigung des Extraktes,
2. mit den Retentionszeiten von etwa 100 Arzneimitteln bei gaschromatographischer Analyse an den 3 verwendeten stationären Phasen. Die Methode erlaubt den Ausschluß bzw. Nachweis und quantitative Bestimmung von 18 barbiturat- und 7 nichtbarbiturathaltigen Schlafmitteln in 1 bis 2 Stunden.

### *A simple gas chromatographic method for the determination of hypnotics in the serum*

**Summary:** In the extract of the serum, prepared as described by Külpmann (1979) (this J. 17, 89–96), other hypnotics, in addition to the barbiturates can be determined by gas chromatography; these are: carbromal, 2,2-diethylallylacetamide, ethinamate, glutethimide, methypylone and pyrithyldione. Methaqualone can be detected qualitatively. The coefficient of variation for the precision in the series is dependent on the hypnotic investigated and ranges from 2.1 to 8.5%, the recovery from 76 to 92%; the detection limit is estimated to be 1.6 up to 4.6  $\mu\text{mol/l}$ . The specificity was proved by comparison

- 1) of analyses of sera from poisoned patients or animals before and after the additional purification of the extract by thin-layer chromatography,
- 2) with the retention times of about 100 drugs under the gas chromatographic conditions that were used. The method allows the determination of 18 barbiturates and 7 non-barbiturates within one to two hours.

### Einleitung

Noch in den Jahren 1954–56 wurden 70% aller Patienten aufgrund der Einnahme einer Überdosis eines barbiturathaltigen Schlafmittels in das Vergiftungszentrum Kopenhagens eingeliefert (2). Seitdem hat sich die Vergiftungsszene wesentlich gewandelt. In der Bundesrepublik Deutschland dürfte nach Erhebungen von v. Clarmann (3) der Barbituratanteil an den Hypnoticasuiciden nur noch 20–25% ausmachen, die übrigen 75–80% entfallen auf die Gruppe der Nichtbarbiturate: Bromureide, insbesondere Carbromal, 2,2-Diethylallylacetamid,

Ethinamat, Glutethimid, Methaqualon, Methypylon und Pyrithyldion. Von diesen Substanzen besaß in den letzten Jahren Carbromal eine überragende Bedeutung, da fast die Hälfte der Schlafmittelvergiftungen auf dieses Hypnoticum entfielen. Wie schon bei der Einführung der Rezeptpflicht für z. B. Glutethimid oder Methypylon beobachtet, dürfte die Einführung der Verschreibungspflicht für Bromureide zu einer raschen Verminderung ihrer toxikologischen Bedeutung führen. Es ist zu erwarten, daß stattdessen andere, nicht rezeptpflichtige Schlafmittel in vermehrtem Umfang mißbräuchlich eingenommen werden. Wegen der bevorstehenden Umschichtung bei den Schlafmittelintoxikationen, der häufigen gleichzeitigen Verwendung von verschiedenen Arzneistoffen und der Bevorzugung von Mischpräpara-

<sup>1)</sup> Auszugsweise vorgetragen auf der Tagung Biochemische Analytik 1978 und Analytika 1978, 18.–21. April 1978, München.

ten sollte eine Methode aufgebaut werden, die möglichst in einem Ansatz alle Hypnotica im Serum zu identifizieren und quantitativ zu bestimmen gestattet. Außer auf die unabdingbare Zuverlässigkeit sollte auf die Praktikabilität des Verfahrens geachtet werden, um zu gewährleisten, daß rund um die Uhr auch mit weniger geschultem Personal in 1–2 Stunden die Fragen des behandelnden Arztes beantwortet werden können: Liegt eine Schlafmittelvergiftung vor? Welche Hypnotica wurden eingenommen? Wie hoch ist ihre Konzentration im Serum?

## Material und Methodik

### Material

Carbromal (2-Brom-2-ethyl-butyryl-harnstoff) relative Molekülmasse ( $M_r$ ) 237,1 (Bayer, Leverkusen)

2,2-Diethylallylacetamid,  $M_r$  155,2 (Much, Bad Soden)

Ethinamat (1-Ethynyl-cyclohexyl-carbamate),  $M_r$  167,2 (Asche, Hamburg)

Glutethimid (2,6-Dioxo-3-ethyl-3-phenyl-piperidin),  $M_r$  217,3 (Ciba Wehr)

Hexobarbital (5-(Cyclohex-1-en-yl)-1,5-dimethyl-barbitursäure),  $M_r$  236,3 (Bayer, Leverkusen)

Methaqualon (2-Methyl-3-(o-tolyl)-(3H)-chinazolin-4-on),  $M_r$  250,4 (Cascan, Wiesbaden-Schierstein)

Methypylon (2,4-Dioxo-3,3-diethyl-5-methyl-piperidin),  $M_r$  183,3 (Hoffmann-La Roche, Grenzach-Wyhlen)

Pyrrithyldion (2,4-Dioxo-3,3-diethyl-tetrahydropyridin),  $M_r$  167,2 (Hoffmann-La Roche, Grenzach-Wyhlen)

Die Reinsubstanzen wurden von den Firmen kostenlos zur Verfügung gestellt. Sie wurden einzeln in Ethylacetat/Eisessig (100 ml + 1 ml) gelöst. Die Konzentration betrug 1 g/l. Die Lösungen sind bei 4 °C mindestens drei Monate haltbar.

[2-<sup>14</sup>C]Hexobarbital wurde von NEN (Dreieichenhain) bezogen; spezifische Aktivität 317,5 GBq/mol (8,58 mCi/mmol). Das Barbiturat wurde in dreimonatigen Abständen radio-dünnschichtchromatographisch auf Reinheit untersucht. Die Gebrauchslösung enthielt 7,4 MBq/l (200 µCi/l) Ethanol.

### Geräte und Zubehör

Die gaschromatographische Analyse wurde durchgeführt mit Geräten der Fa. Varian (Darmstadt), Modell 1400 und 2800, beide ausgerüstet mit Flammenionisationsdetektor.

Als Trägergas wurde nachgereinigter Stickstoff (35 ml/min) benutzt, als Brenngas nachgereinigter Wasserstoff und synthetische Luft. Die silikonisierten Glassäulen waren gefüllt mit:

1. 3% OV-101 auf Chromosorb WHP 100–120 mesh
2. 3% SP 2250 DA auf Chromosorb WHP 100–120 mesh
3. 3% CDMS auf Chromosorb WHP 100–120 mesh.

Die Phasen wurden von Supelco (Bellefonte, Pa. U.S.A.) bezogen.

### Gaschromatographische Bedingungen

Säule 1: Einlaß: 170 °C, Säule: 150 °C und Detektor: 185 °C.

Säule 2: Einlaß: 220 °C, Säule: 190 °C und Detektor: 220 °C.

Säule 3: Einlaß: 250 °C, Säule: 220 °C und Detektor: 250 °C.

Der Säuleneingang wird nicht mit silikonisierter Watte verschlossen.

Die quantitative Bestimmung von Carbromal, 2,2-Diethylallylacetamid, Ethinamat und Pyrrithyldion erfolgt an Säule 1, von Glutethimid an Säule 2 und Methypylon an Säule 3. Methaqualon wird qualitativ an Säule 2 und 3 nachgewiesen.

Die übrigen Angaben entsprechen sinngemäß l. c. (1).

### Methodik

Die Aufarbeitung der Probe erfolgt wie beschrieben (1): Die Serumprobe wird mit gesättigter  $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ -Lösung versetzt und 3 mal mit 5 ml Chloroform extrahiert. Die organische Phase wird mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und eingedampft. Zur Gaschromatographie wird in Ethylacetat/Eisessig (100 ml + 1 ml) aufgenommen. Der Nachweis erfolgt durch Injektion von je 2 µl des Extraktes an 3 verschiedenen Säulen und Vergleich der relativen Retentionszeiten (Tab. 1). Die Zuordnung wird überprüft durch gleichzeitige Injektion des Extraktes und der entsprechenden Reinsubstanz. Zur quantitativen Bestimmung werden 3 verschiedene Mengen der entsprechenden Standardlösung im Konzentrationsbereich der Probe eingespritzt. Mit Hilfe der Regressionsgeraden aus den Peakhöhen der Kalibrierlösung oder graphisch wird die Konzentration in der Probe ermittelt.

Bei der zusätzlichen dünn-schichtchromatographischen Reinigung der Extrakte im System Ethylacetat/Methanol/Ammoniak (250 g/kg) (170 ml + 20 ml + 10 ml) erfolgt die Lokalisation durch UV-Absorption (Carbromal, Glutethimid, Methaqualon, Pyrrithyldion), durch Ansprühen mit Kaliumpermanganatlösung – 10 g/l dest. Wasser – (2,2-Diethylallylacetamid, Methypylon) oder Quecksilber(I)nitratlösung – 10 g/l dest. Wasser – (Ethinamat) (Tab. 2). Die angegebenen Detektionsmittel dienen zur Lokalisation des entsprechenden Standards, sie werden nicht zum Nachweis der Hypnotica in den Serum-Extrakten benutzt.

Tab. 1. Relative Retentionszeit von nichtbarbiturathaltigen Hypnotica bezogen auf Hexobarbital.

Substanz	SP 2250 DA	CDMS	OV-101
Carbromal	n. n.	n. n.	0,27
2,2-Diethylallylacetamid	0,09	0,06	0,12
Ethinamat	0,15	0,14	0,16
Glutethimid	1,03	1,00	0,96
Methaqualon	3,63	2,07	2,41
Methypylon	0,35	0,28	0,28
Pyrrithyldion	0,37	0,50	0,28

n. n.: Unter den angegebenen gaschromatographischen Bedingungen nicht nachweisbar.

Tab. 2.  $R_F$ -Werte verschiedener nichtbarbiturathaltiger Schlafmittel nach dünn-schichtchromatographischer Auftrennung auf Kieselgel-60 beschichteten Aluminiumfolien im Laufmittelsystem Ethylacetat/Methanol/Ammoniak (250 g/kg) (170 ml + 20 ml + 10 ml).

Substanz	$R_F$ -Wert	Nachweis
Carbromal	0,64	UV-Absorption
2,2-Diethylallylacetamid	0,60	KMnO <sub>4</sub> -Lösung
Ethinamat	0,66	HgNO <sub>3</sub> -Lösung
Glutethimid	0,69	UV-Absorption
Methaqualon	0,70	UV-Absorption
Methypylon	0,59	KMnO <sub>4</sub> -Lösung
Pyrrithyldion	0,58	UV-Absorption

## Ergebnisse

### Präzision

2 ml eines Serums, das keine Hypnotica enthält, werden mit 20 µg eines Schlafmittels, sowie mit 0,85 nmol (200 ng) Hexobarbital und 740 Bq (20 nCi) [2-<sup>14</sup>C]He-

Tab. 3. Gaschromatographische Bestimmung von nichtbarbiturat-haltigen Schlafmitteln im Serum. Präzision in der Serie unter Berücksichtigung der Wiederfindung von [2-<sup>14</sup>C]Hexobarbital.

Substanz	Anzahl der Analysen	Sollwert	Mittelwert	Variationskoeffizient
	n	( $\mu\text{mol/l}$ )	$\bar{x}$ ( $\mu\text{mol/l}$ )	VK (%)
Carbromal	10	42,2	41,6	2,1
2,2-Diethylallylacetamid	10	64,4	50,9	8,5
Ethinamat	9	59,8	53,8	6,3
Glutethimid	10	46,0	45,5	5,9
Methypylon	8	54,6	52,4	6,5
Pyridyldion	7	59,8	54,4	2,9

xobarbital aufgestockt. Je 1 ml dieser Probe wird getrennt aufgearbeitet und analysiert. Unter Berücksichtigung der Wiederfindung des zugesetzten radioaktiven Barbiturats werden die in Tabelle 3 dargestellten Werte erhalten. Der Variationskoeffizient schwankt zwischen 2,1 und 8,5%.

### Richtigkeit und Spezifität

#### Wiederfindung

Die Wiederfindung der einzelnen Hypnotica ohne Berücksichtigung der Verluste an radioaktivem Barbiturat ist in Tabelle 4 aufgeführt. Sie beträgt zwischen 76 und 92%. Die Methaqualonverluste sind im Gegensatz zu reinen Lösungen bei Verwendung von Serum so hoch, daß das angegebene Verfahren für die quantitative Bestimmung dieses Schlafmittels als nicht geeignet anzusehen ist. Der qualitative Nachweis war jedoch in allen Fällen geführt worden, bei denen katamnestic eine Methaqualoneinnahme erfahren wurde. Die Verluste der übrigen Hypnotica sind für toxikologische Analysen vernachlässigbar klein.

#### Spezifität

Wie für die Barbituratbestimmung gezeigt, erhöht auch bei der Bestimmung anderer Hypnotica der Zusatz von gesättigter Ammoniumsulfatlösung die Spezifität und

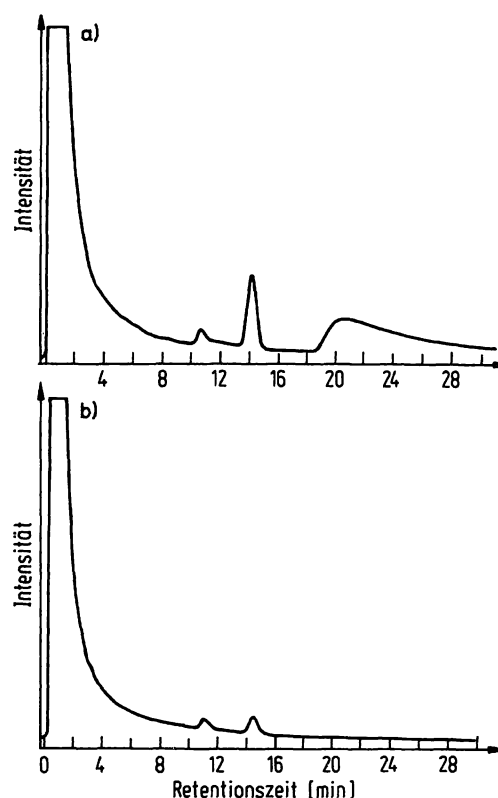


Abb. 1. Gaschromatogramm eines normalen Serums an OV-101 a) nach Extraktion mit Chloroform ohne Zusatz von Ammoniumsulfatlösung. b) nach Extraktion mit Chloroform und Zusatz von Ammoniumsulfatlösung.

Praktikabilität (Abb. 1). Bei der niedrigen Säulentemperatur, wie sie bei der gaschromatographischen Analyse von Carbromal, 2,2-Diethylallylacetamid und Ethinamat verwendet wird, werden durch den Zusatz an Ammoniumsulfatlösung insbesondere Begleitverunreinigungen entfernt, die aufgrund ihrer langen Retentionszeit folgende Gaschromatogramme stören. Die Abbildungen 2 bis 7 zeigen Gaschromatogramme von Vergiftungen mit den verschiedenen untersuchten Hypnotica. Hämolytische, ikterische, urämische und lipämische Seren können analysiert werden.

Tab. 4. Gaschromatographische Bestimmung von nichtbarbiturathaltigen Schlafmitteln im Serum. Wiederfindung ohne Berücksichtigung der Wiederfindung von [2-<sup>14</sup>C]Hexobarbital.

Substanz	Anzahl der Analysen	Sollwert	Mittelwert	Abweichung vom Sollwert	Variationskoeffizient
	n	( $\mu\text{mol/l}$ )	$\bar{x}$ ( $\mu\text{mol/l}$ )	$\Delta$ %	VK (%)
Carbromal	10	42,2	38,9	- 7,8	3,5
2,2-Diethylallylacetamid	10	64,4	49,0	- 23,9	10,0
Ethinamat	9	59,8	52,5	- 12,2	5,9
Glutethimid	10	46,0	42,0	- 8,8	6,6
Methaqualon	10	39,9	7,9	- 80,3	17,1
Methypylon	8	54,6	48,9	- 10,4	5,9
Pyridyldion	7	59,8	49,5	- 17,3	1,9

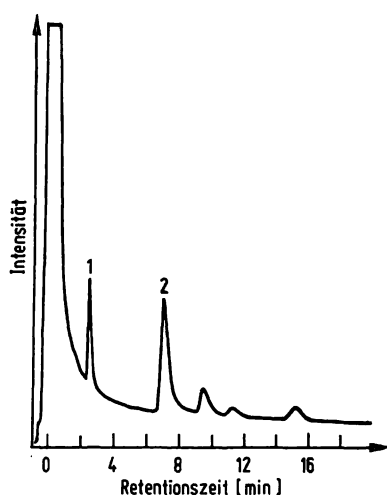


Abb. 2. Gaschromatogramm eines Serums von einer Vergiftung mit Carbromal (1) ( $38 \mu\text{mol/l}$ ) und Pentobarbital (2) ( $40 \mu\text{mol/l}$ ) an OV-101.

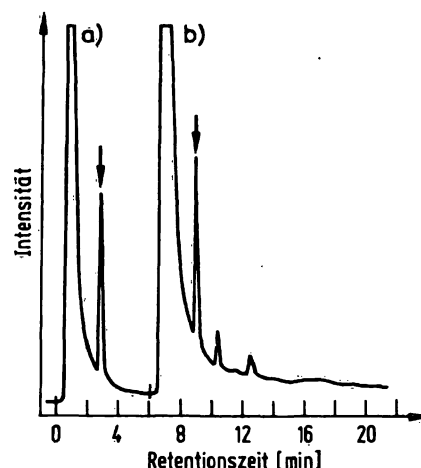


Abb. 4. a) Gaschromatogramm von  $0,6 \text{ nmol}$  Ethinamat (entsprechend  $30 \mu\text{mol/l}$ ) an OV-101.  
b) Gaschromatogramm eines Extraktes aus  $0,5 \text{ ml}$  Ratten-  
serum – 3 Stunden nach Injektion von Ethinamat  
gewonnen – an OV-101. Konzentration im Serum  
 $72 \mu\text{mol/l}$ . ↓ Ethinamat

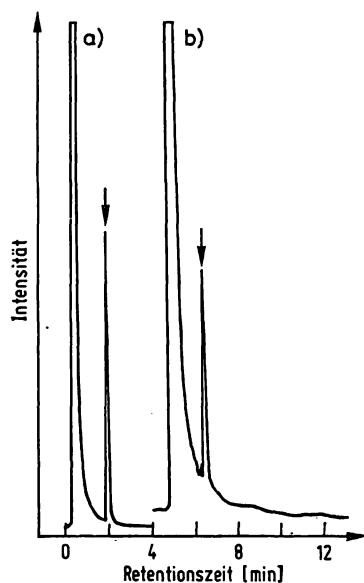


Abb. 3. a) Gaschromatogramm von  $1,8 \text{ nmol}$  2,2-Diethylallyl-  
acetamid (entsprechend  $88 \mu\text{mol/l}$ ) an OV-101.  
b) Gaschromatogramm eines Extraktes aus  $0,5 \text{ ml}$  Ratten-  
serum – 3 Stunden nach Injektion von 2,2-Diethyl-  
allylacetamid gewonnen – an OV-101. Konzentration  
im Serum  $120 \mu\text{mol/l}$ . ↓ 2,2-Diethylallylacetamid

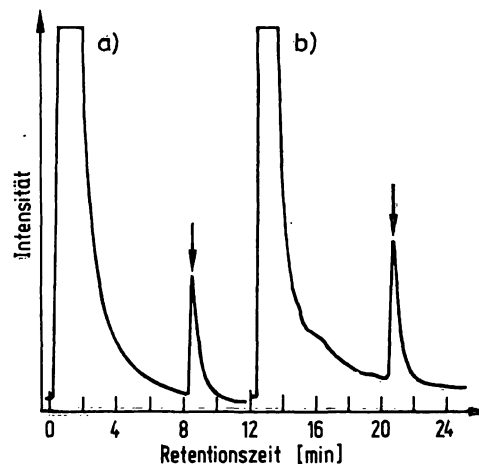


Abb. 5. a) Gaschromatogramm von  $0,7 \text{ nmol}$  Glutethimid (ent-  
sprechend  $35 \mu\text{mol/l}$ ) an SP 2250 DA.  
b) Gaschromatogramm eines Extraktes aus  $0,5 \text{ ml}$   
Ratten-  
serum – 1 Stunde nach Injektion von Glu-  
tethimid gewonnen – an SP 2250 DA. Konzentration  
im Serum  $74 \mu\text{mol/l}$ . ↓ Glutethimid

Die Analyse von Sera von Menschen oder Tieren (Wistar-Ratten), die mit Schlafmitteln vergiftet waren, vor und nach dünnschichtchromatographischer Reinigung der Extrakte ergeben keine toxikologisch bedeutsamen Unterschiede (Tab. 5).

In manchen Serumextrakten beobachtet man jedoch an SP 2250 DA einen Peak, der eine „Glutethimidkonzentration“ von  $4,6$  bis  $9,2 \mu\text{mol/l}$  vortäuscht. An OV-101 dürften einige Metabolite des Glutethimids

nicht abgetrennt und mitbestimmt werden. Wegen der sehr ähnlichen Retentionszeiten an den drei verwendeten stationären Phasen ist eine quantitative Bestimmung von Glutethimid neben Hexobarbital nur schlecht möglich.

Wegen der Häufigkeit von Mischintoxikationen wurden etwa 100 verschiedene Arzneimittelspezialitäten gaschromatographisch analysiert (1): Eine bedeutsame Störung erfährt die Carbromalbestimmung durch

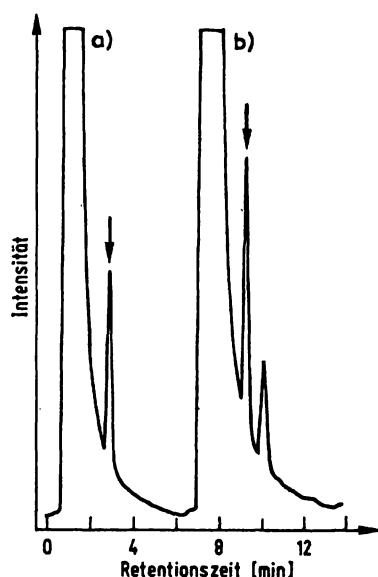


Abb. 6. a) Gaschromatogramm von 1,1 nmol Methypylon (entsprechend 55  $\mu\text{mol/l}$ ) an CDMS.  
b) Gaschromatogramm eines Extraktes aus 0,5 ml Ratten Serum – 3 Stunden nach Injektion von Methypylon gewonnen – an CDMS. Konzentration im Serum 175  $\mu\text{mol/l}$ .  $\downarrow$  Methypylon

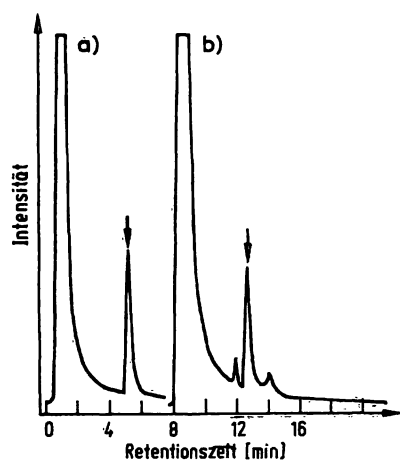


Abb. 7. a) Gaschromatogramm von 1,2 nmol Pyrithyldion (entsprechend 55  $\mu\text{mol/l}$ ) an OV-101.  
b) Gaschromatogramm eines Extraktes aus 0,5 ml Ratten Serum – 3 Stunden nach Injektion von Pyrithyldion gewonnen – an OV-101. Konzentration im Serum 108  $\mu\text{mol/l}$ .  $\downarrow$  Pyrithyldion

Methypylon und Pyrithyldion an OV-101 (150 °C Säulentemperatur) wegen der ähnlichen Retentionszeit. Die Unterscheidung zwischen den drei Substanzen gelingt an CDMS bei 230 °C, einer Temperatur, bei der das thermisch labile Carbromal nicht mehr nachweisbar ist, im Gegensatz zu Methypylon und Pyrithyldion, die sich an dieser Phase auftrennen lassen. Bei gleichzeitigem Vorkommen von z. B. Methypylon und Carbromal wird an CDMS eine um den Carbromalanteil

Tab. 5. Gaschromatographische Bestimmung von nichtbarbiturat-haltigen Schlafmitteln im Serum.  
Vergleich der Analyseergebnisse echter Proben: Messung vor und nach Dünnschichtchromatographie an verschiedenen stationären Phasen unter Berücksichtigung der Wiederfindung von [ $2\text{-}^{14}\text{C}$ ]Hexobarbital.

Substanz	vor Dünnschichtchromatographie		nach Dünnschichtchromatographie	
	stat. Phase	stat. Phase	stat. Phase	stat. Phase
	OV-101 ( $\mu\text{mol/l}$ )		OV-101 ( $\mu\text{mol/l}$ )	
Carbromal	214,8		218,1	
	188,6		214,8	
	174,3		178,1	
	164,6		171,7	
	187,3		181,0	
	233,8		226,2	
	302,1		270,9	
	164,6		173,8	
	115,6		130,0	
	140,9		146,8	
	222,8		238,4	
	OV-101		OV-101	
	102,7		79,3	
	82,9		86,4	
2,2-Diethylallylacetamid	134,6		109,8	
	272,7		249,3	
	184,1		157,2	
	OV-101	SP 2250 DA	OV-101	SP 2250 DA
	299,0	333,7	269,1	286,5
Ethinamat	35,9	46,7	37,1	46,1
	63,4	64,0	66,4	76,6
	116,6	127,4	138,8	153,7
	OV-101	SP 2250 DA	OV-101	SP 2250 DA
Glutethimid	275,2	269,7	272,0	272,9
	377,8	383,3	379,7	394,4
	85,6	71,3	55,7	63,5
	CDMS		CDMS	
Methypylon	287,0		281,0	
	277,1		257,5	
	230,8		237,9	
	269,5		241,1	
Pyrithyldion	OV-101	SP 2250 DA	OV-101	SP 2250 DA
	547,2	568,2	570,0	626,2
	440,8	503,6	399,5	476,1
	531,1	602,9	515,0	549,6
	276,3	314,0	299,6	316,4

geringere Menge an „Methypylon“ gefunden. Die Carbromalkonzentration läßt sich in diesem Fall nur angenähert bestimmen. Die Bestimmung von Carbromal neben Pyrithyldion ist an CDMS unter den Bedingungen, die für die Gaschromatographie an OV-101 ange-

geben sind, durchführbar. Die relative Retentionszeit von Carbromal an CDMS beträgt 0,28. Die übrigen untersuchten Substanzen stören die Bestimmung der nichtbarbiturat-haltigen Hypnotica nicht, wenn zur Identifizierung die drei Gaschromatographiesysteme benutzt werden.

#### Nachweisgrenze

Die Nachweisgrenze wird abgeschätzt durch Analyse von Sera, die mit 2 mg/l des jeweiligen Schlafmittels aufgestockt wurden. Die Nachweisgrenze schwankt zwischen 1,6 und 4,6  $\mu\text{mol/l}$  (Tab. 6). Verglichen mit den bei Vergiftungen beobachteten Konzentrationen ist die Methode empfindlich genug, um auch bei Mischintoxikationen mit verschiedenen Schlafmitteln den Nachweis und die quantitative Bestimmung zu gewährleisten.

Tab. 6. Gaschromatographische Bestimmung von nichtbarbiturat-haltigen Schlafmitteln im Serum. Nachweisgrenze (3 s-Bereich bei Analyse von Sera, die mit 2 mg/l des jeweiligen Schlafmittels aufgestockt wurden) unter Berücksichtigung der Wiederfindung von  $[2-^{14}\text{C}]$ Hexobarbital.

Substanz	Anzahl der Analysen n	Sollwert ( $\mu\text{mol/l}$ )	Mittelwert $\bar{x}$ ( $\mu\text{mol/l}$ )	3 s-Bereich ( $\mu\text{mol/l}$ )
Carbromal	8	8,4	8,7	2,8
2,2-Diethylallylacetamid	10	12,9	11,3	3,2
Ethinamat	8	12,0	9,8	3,2
Glutethimid	10	9,2	12,3	4,6
Methypyrylon	10	10,9	10,1	1,6
Pyrithyldion	8	12,0	10,8	2,7

#### Praktikabilität

Das angegebene Verfahren erlaubt die Identifikation und quantitative Analyse von barbiturat- und nichtbarbiturat-haltigen Schlafmitteln (Carbromal, 2,2-Diethylallylacetamid, Ethinamat, Glutethimid, Methypyrylon und Pyrithyldion) im Serum in 1 bis 2 Stunden. Methaqualon wird qualitativ nachgewiesen. Die Durchführung der Methode ist einfach; die erhaltenen Serumextrakte sind so weitgehend von Begleitverunreinigungen befreit, daß leicht auswertbare Gaschromatogramme erhalten werden.

#### Diskussion

Im Jahre 1977 entfielen wahrscheinlich etwa die Hälfte der Hypnoticasuicide in der Bundesrepublik Deutschland auf Carbromal (3). Bisher wurde zur Erkennung einer akuten Vergiftung mit diesem Schlafmittel gewöhnlich die Methode von Kisser (4) eingesetzt. Das Verfahren liefert — je nach Zeitbedarf für die Veraschung — in etwa 3–6 Stunden eine Angabe über die Gesamtmenge

an ionisiertem und kovalent gebundenem Brom. Es erlaubt also nach einer langen Analysendauer nur einen Hinweis auf eine Bromureidvergiftung. Die wichtige Unterscheidung zwischen einer akuten und chronischen Intoxikation gelingt nur unbefriedigend durch eine zusätzliche dünnschichtchromatographische Bestimmung (5), da neben einer akuten auch häufig eine chronische Vergiftung vorliegt. Einen gewissen Fortschritt mag die Methode von Post & Faber (6) darstellen. Die Bewährung dieses Verfahrens, das Carbromal und 2-Ethylbutyrylharnstoff gemeinsam durch Extrapolation nach UV-Spektrophotometrie bestimmt, steht noch aus. Wir haben etwa gleichzeitig wie Vohland (7) unser gaschromatographisches Verfahren zur Bestimmung von Carbromal entwickelt. Im Gegensatz zur Methode von Vohland (7) erlaubt die beschriebene Methode nicht nur eine spezifische, quantitative Bestimmung von Carbromal, sondern auch von anderen barbiturat- und nichtbarbiturat-haltigen Hypnotica; durch zusätzliche gaschromatographische Analyse an CDMS bei 220 °C vermeiden wir eine Verwechslung des Carbromals mit Methypyrylon und Pyrithyldion.

Bei Analyse von echten Proben einer Methypyrylonvergiftung wurde bei Gaschromatographie an SP 2250 DA im Gegensatz zu aufgestockten Proben ein Metabolit gefunden, der nicht vollständig von der Ausgangssubstanz abgetrennt wurde. Aufgestockte Sera — und damit auch entsprechende Kontrollsera — eignen sich also nur bedingt zur Qualitätskontrolle von toxikologischen Analysen.

In das Untersuchungsspektrum wurde 2,2-Diethylallylacetamid aufgenommen, da es nach Einführung der Rezeptpflicht für Bromureide das einzige nicht verschreibungspflichtige, chemisch definierte Hypnoticum war, was eine erhebliche Zunahme der toxikologischen Bedeutung erwarten ließ. In der Zwischenzeit hat sich diese Befürchtung erfüllt (8) und zur Einführung der Verschreibungspflicht (ab 1. 7. 1978) geführt. Eine gaschromatographische Methode zu seiner Bestimmung wurde bisher nur von Brinkschulte (9) veröffentlicht, ohne Angaben zur Qualitätskontrolle. Die Verwendung eines besser als  $[2-^{14}\text{C}]$ Hexobarbital geeigneten inneren Standards sollte zu zuverlässigeren Ergebnissen führen.

Methaqualon besitzt zur Zeit in erster Linie Bedeutung in der „Drogenszene“ (10). Die hypnotische Wirkung ist vom Anwender in Kauf zu nehmen. Mit einem Rückgang des Drogenabusus dürfte auch der Methaqualonmißbrauch abnehmen. Wir schließen an einen qualitativen Nachweis mit dem beschriebenen Verfahren eine quantitative Bestimmung nach Chin & Fastlich (11) an. Methoden zur gleichzeitigen Bestimmung von Methaqualon neben Barbituraten und Carbromal sind nicht bekannt.

Die beschriebene Methode, die innerhalb von 1 bis 2 Stunden die Identifikation und quantitative Bestimmung von 18 Barbituraten, Carbromal, 2,2-Diethylallyl-

# Merckotest® Emit®

Emit® = eingetragenes Warenzeichen der Firma Syva, Palo Alto, USA

Zur Bestimmung von  
Antiepileptika

**Merckotest®  
Emit®-aed**

Carbamazepin  
Ethosuximid  
Phenobarbital  
Phenytoin  
Primidon

Zur Bestimmung von  
Herz wirksamen Substanzen

**Merckotest®  
Emit®-cad**

Digoxin  
Lidocain

Zur Schilddrüsendiagnostik

**Merckotest®  
Emit®-tfg**

Thyroxin

Zur Sicherung  
optimaler Theophyllin-Spiegel

**Merckotest®  
Emit®-aad**

Theophyllin

Zum Nachweis bzw.  
zur semiquantitativen Bestimmung  
mißbräuchlich verwendeter  
Arzneimittel

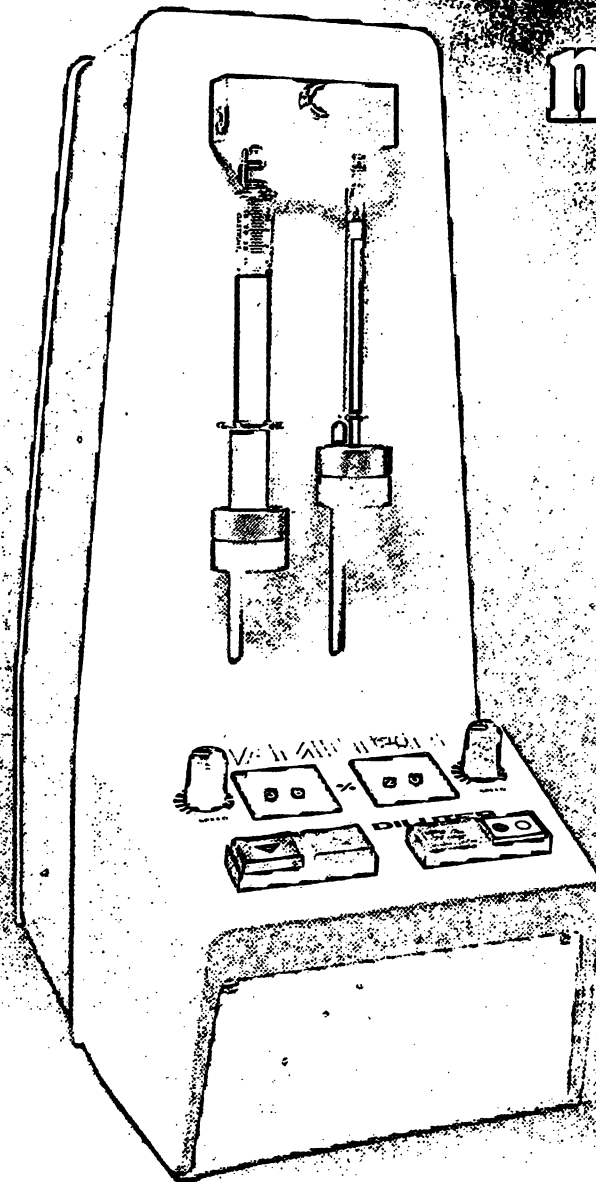
**Merckotest®  
Emit®-dau**

Amphetamine  
Barbiturate  
Benzodiazepin Metabolite  
Cocain Metabolite  
Methadon  
Opiate

aed = antiepileptic drug  
cad = cardioactive drug  
tfg = thyroid function group  
aad = antiasthmatic drug  
dau = drug abuse urine

Bitte fordern Sie ausführliche Unterlagen an.

# Akkreditiert mit $<0,1\%$ CV



Der HAMILTON-Digital-Diluter nimmt es  
sehr genau mit Ihren Verdünnungsarbeiten -  
zudem ist er einer der schnellsten.  
Er lässt sich sowohl als Diluter wie auch als  
Mono- oder Doppeldispenser einsetzen.  
Es lohnt sich auf allen Linien mit ihm  
zu arbeiten!

Verlangen Sie ausführliche Unterlagen oder eine Demonstration  
in Ihrem Labor. Bei Hamilton Bonaduz AG, CH-7402 Bonaduz, Schweiz,  
oder direkt bei unserer Niederlassung in Deutschland.

## HAMILTON

Hamilton Deutschland GmbH  
D-6100 Darmstadt, Postfach 110427, Otto-Röhm-Strasse 74,  
Telefon (06151) 8 50 85/86, Fernschreiber 419684



acetamid, Ethinamat, Glutethimid, Methypylon und Pyrrithyldion erlaubt bei qualitativem Nachweis von Methaqualon ist — gemessen am Zeitbedarf und dem Spektrum der erfaßten Substanzen — eine insbesondere den Verhältnissen in der Bundesrepublik Deutschland gut entsprechende Methode.

### Danksagung

Herrn K. Petry und Herrn H. Lent danke ich für ihre zuverlässige Mitarbeit bei der Durchführung der Bestimmungen.

### Literatur

1. Külpmann, W. R. (1979), diese Z., 17, 89–96.
2. Myschetzky, A. (1971), in Acute barbiturate poisoning (Matthew, H. ed.). Excerpta Medica, Amsterdam, S. 1.
3. v. Clarmann, M. (1977), Intensivbehdlg. 2, 1–6.
4. Kisser, W. (1967), Arch. Toxikol. 22, 404–409.
5. Käferstein, H., Detmer, J. & Sticht, G. (1974), diese Z. 12, 178–179.
6. Post, D. & Faber, M. (1976), Klin. Wochenschr. 54, 697–698.
7. Vohland, H. W., Hadisoemarto, S. & Wanke, B. (1976), Arch. Toxicol. 36, 31–42.
8. Külpmann, W. R. (1978), Z. Rechtsmed., im Druck.
9. Brinkschulte, M. (1975), Dissertation Tübingen.
10. Stille, G. (1976), Dtsch. Ärztebl. 73, 959–962.
11. Chin, D. & Fastlich, E. (1974), Clin. Chem. 20, 1382.

Priv. Doz. Dr. W. R. Külpmann  
Institut f. Klin. Chemie  
K-Wiechert-Allee 9  
3000 Hannover 61

